

Rak prostaty jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych i jedną z głównych przyczyn zgonów mężczyzn w Polsce i na świecie. Podłoże dziedziczne odgrywa istotną rolę w patogenezie tego nowotworu. Badania 49 tysięcy par bliźniąt płci męskiej dowodzą, że dziedziczność raka stercza wynosi aż 58%, co oznacza, że wrodzone czynniki genetyczne odgrywają decydującą rolę w postawianiu ponad połowy kolejnych przypadków zachorowań na ten nowotwór. Jednakże podłoże genetycznie raka prostaty pozostaje słabo poznane. Zidentyfikowano kilka genów związanych z dziedziczną predyspozycją do raka gruczołu krokowego jak BRCA2, HOXB13, NBS1 oraz CHEK2. Jednak mutacje tych genów są rzadkie i odpowiadają za niewielki odsetek przypadków dziedzicznego raka prostaty (HPC).

Polska jest krajem o homogennej populacji z genetycznego punktu widzenia, oznacza to, że zmienność genetyczna w naszej populacji jest mniejsza niż w krajach Europy Zachodniej lub Ameryki Północnej. W naszej populacji, mutacje założycielskie związane w istotny sposób z dziedziczną predyspozycją do raka prostaty wykryto w trzech genach - NBS1 (1 mutacja), CHEK2 (3 mutacje skracające białko), HOXB13 (1 mutacja). Mutacje te odpowiadają za około 10% przypadków rodzin z silną agregacją raka stercza w Polsce. Prawdopodobnie inne, nieznane mutacje/geny przyczyniają się do wstępowania kolejnych 90% przypadków rodzin z HPC.

Celem projektu jest identyfikacja nowych mutacji związanych z dziedziczną predyspozycją do raka prostaty w homogennej genetycznie populacji polskiej przez: a) sekwencjonowanie ponad 20 000 genów w grupie 300 mężczyzn z rakiem prostaty z polskich rodzin HPC w celu wykrycia mutacji powtarzalnych/założycielskich w genach związanych funkcjonalnie z patogenezą nowotworów; b) weryfikację związku najczęstszych mutacji powtarzalnych z ryzykiem raka prostaty w badaniu asocjacyjnym 5 000 mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego oraz 5000 zdrowych mężczyzn za pomocą techniki TaqMan-PCR.

Ponieważ badamy populację homogenną a więc poszukujemy mutacji założycielskich predysponujących do raka prostaty. Uprzednio udowodniliśmy skuteczność poszukiwania nowych genów dziedzicznej podatności do raków na modelu raka piersi i populacji polskiej za pomocą sekwencjonowania cało-eksonowego. Dzięki wsparciu NCN nasz poprzedni projekt (NCN-2011/03/B/NZ2/01510, kierownik C. Cybulski) zakończył się wykryciem nowego genu związanego z dziedziczną predyspozycją dla raka piersi - RECQL (Cybulski et al. Nature Genetics 2015). Kluczowe w tym przypadku było wykrycie obecności mutacji założycielskiej RECQL, co z kolei umożliwiło udowodnienie jej związku z ryzykiem raka piersi w dużej serii przypadków i kontroli w fazie walidacyjnej.

Dotychczasowe badania podłoża genetycznego raka prostaty w polskiej populacji ograniczały się do analizy wybranych mutacji w obrębie genów kandydatów. W niniejszym projekcie po raz pierwszy ocenimy pełną sekwencję kodującą 20 000 genów człowieka u 300 mężczyzn z rakiem stercza z polskiej populacji. Jest to pierwsza tego rodzaju próba wykrycia nowych genów dla raka prostaty w naszej populacji. Wykrycie nowych genów wysokiego ryzyka raka prostaty może umożliwić rozwój nowych testów genetycznych, które identyfikują mężczyzn z wysokim ryzykiem rozwoju tego nowotworu. W przyszłości takie testy mogą umożliwić zindywidualizowane postępowanie medyczne u nosicieli mutacji, w tym badania przesiewowe, wczesne wykrywanie oraz leczenie nowotworów. W szczególności, niezwykle istotna będzie ocena możliwości poprawy efektywności badań przesiewowych raka prostaty (np. za pomocą PSA) u nosicieli mutacji w przyszłych próbach klinicznych. Jest też możliwe, że raki gruczołu krokowego, które rozwijają się u nosicieli mutacji będą miały specyficzną charakterystykę kliniczną, np. bardziej agresywnych przebieg kliniczny (jak np. raki prostaty o złym rokowaniu powstające u nosicieli mutacji genu BRCA2) i mogą dobrze odpowiadać na specyficzne leczenie (np. chemioterapię).

Nasze badania przyczynią się do pogłębienia wiedzy o znanych szlakach sygnałowych i mechanizmach nowotworzenia, umożliwią współpracę z innymi badaczami w celu weryfikacji wyników naszych badań oraz będą stanowiły cenną informację o celowości badań homogennej populacji w poszukiwaniu nowych genów dla raka stercza za pomocą sekwencjonowania cało-eksonowego.